

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЭМБОЛИЧЕСКОГО КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА НА ОСНОВАНИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ NT-proBNP

Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Кулеш А.А., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Введение. Определение потенциальных механизмов, лежащих в основе криптогенного ишемического инсульта, необходимо для направления диагностического поиска и персонализации вторичной профилактики.

Цель исследования: изучить фенотипы эмболического инсульта из неустановленного источника (*embolic stroke of undetermined source — ESUS*) на основании ультразвуковой диагностики и определения сывороточной концентрации про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (*N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP*).

Материал и методы. Обследован 141 пациент с *ESUS*. Помимо стандартного обследования, направленного на поиск причины инсульта, оценивались функциональные характеристики левого предсердия при помощи фракции опорожнения (*left atrial emptying fraction, LAEF*) и функционального индекса (*left atrial function index, LAFI*), также измерялась концентрация *NT-proBNP* в сыворотке крови.

Результаты. Наиболее частыми потенциальными источниками эмболии явились атеросклеротические бляшки инсульт-ассоциированной сонной артерии со стенозированием 30–49% (31,9% пациентов) и предсердная кардиопатия со снижением *LAEF* < 51,8% (24,8% пациентов). Анализ комбинаций потенциальных источников показал, что у 46,1% пациентов имел место отрицательный, у 21,3% больных — кардиальный, у 19,1% пациентов — атеросклеротический и у 13,5% обследованных — смешанный фенотип. Пациенты с кардиально-атеросклеротическим фенотипом отличались от пациентов с отрицательным фенотипом более высокой инвалидностью по шкале Рэнкина при выписке из стационара.

Заключение. Основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с *ESUS* являются нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия со снижением *LAEF*. Кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов, смешанный фенотип — у каждого седьмого пациента, тогда как почти у половины пациентов не обнаруживается источников эмболии.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, *ESUS*, атеросклероз, предсердная кардиопатия, *LAEF*, *NT-proBNP*

Для цитирования: Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Кулеш А.А., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Фенотипирование эмболического криптогенного инсульта на основании ультразвуковой диагностики и определения сывороточной концентрации *NT-proBNP*. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(6):50–55. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-50-55

Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мехряков С.А., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Сыромятникова Л.И., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Шестаков В.В., <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Каракулова Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

PHENOTYPING OF EMBOLIC CRYPTOGENIC STROKE BASED ON ULTRASOUND DIAGNOSIS AND DETERMINATION OF SERUM CONCENTRATION NT-proBNP

Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Kulesh A.A., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

Abstract

Determining the potential mechanisms underlying cryptogenic ischemic stroke is essential to guide diagnostic discovery and personalize secondary prevention.

Purpose is to study the phenotypes of embolic stroke of undetermined source (*ESUS*) based on ultrasound diagnosis and determination of the serum concentration of pro-natriuretic N-terminal peptide B-type (*N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP*).

Materials and methods. 141 patients with *ESUS* were examined. In addition to the standard examination aimed at finding the cause of stroke, the functional characteristics of the left atrium were assessed using the emptying fraction (*left atrial emptying fraction, LAEF*) and the functional index (*left atrial function index, LAFI*), and the concentration of *NT-proBNP* in blood serum was also measured.

Results. The most common potential sources of embolism were atherosclerotic plaques in the stroke-associated carotid artery with stenosis in 30–49% (31.9% of patients) and atrial cardiopathy with a decrease in *LAEF* < 51.8%

(24.8% of patients). An analysis of combinations of potential sources showed that 46.1% of patients had a negative phenotype, 21.3% of patients had a cardiac phenotype, 19.1% of patients had an atherosclerotic phenotype, and 13.5% of the examined patients had a mixed phenotype. Patients with a cardio-atherosclerotic phenotype differed from patients with a negative phenotype by higher disability on the Rankin scale at discharge from the hospital.

Conclusion. The main potential embolic sources in patients with ESUS are non-stenosing carotid atherosclerosis and atrial cardiopathy with decreased LAEF. Cardiac and atherosclerotic phenotypes are determined in a quarter of patients, a mixed phenotype is found in every seventh patient, while in almost half of the patients no sources of embolism are found.

Key words: cryptogenic stroke, ESUS, atherosclerosis, atrial cardiopathy, LAEF, NT-proBNP

For citation: Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Kulesh A.A., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Phenotyping of embolic cryptogenic stroke based on ultrasound diagnosis and determination of serum concentration NT-proBNP. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(6):50–55. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-50-55

For correspondence: Kulesh Alexey A., e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Mekhryakov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Syromyatnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Shestakov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Karakulova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Received 27.11.2021

Accepted 21.03.2022

Сокращения: А+К– — атеросклеротический фенотип; А–К+ — кардиальный фенотип; А–К– — отрицательный фенотип; А+К+ — смешанный фенотип; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ESUS (embolic stroke of undetermined source) — эмболический инсульт из неустановленного источника; LAEF (left atrial emptying fraction) — фракция опорожнения левого предсердия; LAFI (left atrial functional index) — функциональный индекс левого предсердия; NIHSS — шкала инсульта национального института здоровья США; NT-proBNP — про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа.

Введение. Персонализация вторичной профилактики инсульта выступает одним из магистральных направлений развития современной ангионеврологии. Однако при стандартном обследовании у каждого третьего-четвертого пациента причина ишемического инсульта остается невыясненной, что позволяет диагностировать криптогенный инсульт [1–3]. В 2014 г. была сформулирована концепция «эмболического инсульта из неустановленного источника» (embolic stroke of undetermined source, ESUS) для пациентов с нелакунарным криптогенным инсультом, у которых эмболия являлась наиболее вероятным механизмом острого нарушения мозгового кровообращения [4]. Частота встречаемости ESUS варьирует от 9% до 25% и в среднем составляет 17% [5–7]. Развитие ESUS может быть обусловлено кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологенного источника в сердце (например, пароксизмальной фибрилляции предсердий или предсердной кардиопатии); аортоартериальной эмболией (атероматоз

дуги аорты, нестенозирующие уязвимые бляшки экстра- и интракраниальных артерий); парадоксальной, а также канцер-ассоциированной эмболией [1]. В субанализе исследования NAVIGATE-ESUS показано, что тремя наиболее частыми потенциальными источниками эмболии у пациентов с ESUS выступают предсердная кардиопатия, патология левого желудочка и нестенозирующий атеросклероз. При этом у 41% пациентов имеется несколько возможных эмболических источников [8]. Данный подход к фенотипированию ESUS представляется нам весьма перспективным, так как позволяет не только обоснованно выбирать направление для углубленного диагностического поиска, но и персонализировать вторичную профилактику. Ранее нами показано, что перспективными биомаркерами для категоризации пациентов с криптогенным инсультом на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат эхокардиографические структурно-функциональные параметры левого предсердия и концентрация про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) [9].

Цель исследования: изучить фенотипы ESUS на основании ультразвуковой диагностики и определения сывороточной концентрации NT-proBNP.

Материал и методы. Участники исследования. Обследованы пациенты с ESUS ($n = 141$), в экстренном порядке поступившие в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра клинической больницы №4 г. Перми. Проводилось выборочное включение пациентов. *Критериями включения* в исследование явились возраст от 18 до 90 лет, диагноз ESUS в соответствии с критериями R. Hart и соавт. [4]. В исследование не включались пациенты

с догоспитальным результатом модифицированной шкалы Рэнкина более 3 баллов; с иными неврологическими, психиатрическими (включая деменцию), соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния; осложненным течением инсульта; пациенты, которым не проводилась МРТ головного мозга.

Пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причины ишемического инсульта, включавшее МРТ-ангиографию, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, КТ-ангиографию от дуги аорты, дигитальную субтракционную ангиографию (по показаниям), трансторакальную и чреспищеводную (по показаниям) эхокардиографию, транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble-test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (от 24 до 72 ч).

При проведении трансторакальной эхокардиографии всем пациентам измерялся объем левого предсердия биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы и в конце диастолы желудочков. Функциональная характеристика левого предсердия определялась при помощи двух параметров — фракции опорожнения (left atrial emptying fraction, LAEF) и функционального индекса (left atrial function index, LAFI) [9, 10]. У всех пациентов на 4–7-й день заболевания с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови определена концентрация NT-proBNP.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку — с использованием критерия Хи-квадрат. В таблицах представлена медиана и межквартильный интервал.

Результаты. Характеристика пациентов с ESUS представлена в табл. 1.

На основании пороговых значений, полученных в нашем предыдущем исследовании [9], оценена частота встречаемости возможных кардиальных или атеросклеротических источников эмболии (табл. 2).

Наиболее частыми потенциальными источниками эмболии явились атеросклеротические бляшки инсульт-ассоциированной сонной артерии со стенозированием 30–49% и предсердная кардиопатия со снижением LAEF < 51,8%. В соответствии с распределением патогенетических маркеров сформированы фенотипы пациентов с ESUS (табл. 3). Пациент относился к атеросклеротическому фенотипу (А+К–) при наличии стеноза инсульт-ассоциированной артерии 30–49% или/и стеноза инсульт-неассоциированной артерии ≥ 50%; к кардиальному фенотипу (А–К+) — при фракции выброса < 55% (Simpson) или/и LAEF < 51,8% или/и NT-proBNP > 316 пг/мл; дополнительно выделены смешанный (А+К+) и отрицательный (А–К–) фенотип.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с ESUS

Показатель	Значение
Возраст, годы	64 (55–70)
Женщины, абс. (%)	67 (47,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 (24–31)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	137 (97,2)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	27 (19,1)
Сахарный диабет, абс. (%)	32 (22,7)
Курение, абс. (%)	40 (28,4)
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс. (%)	45 (31,9)
NIHSS при поступлении, баллы	6 (3,5–8,5)
NIHSS при выписке, баллы	3 (0–6)
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	2 (1–3)

Примечание: NIHSS — шкала инсульта национального института здоровья США.

Table 1

General characteristics of patients with ESUS

Indicator	Value
Age, years	64 (55–70)
Female, abs. (%)	67 (47.5)
BMI, kg/m ²	27.0 (24–31)
Arterial hypertension, abs. (%)	137 (97.2)
Ischemic heart disease, abs. (%)	27 (19.1)
Diabetes melitus, abs. (%)	32 (22.7)
Smoking, abs. (%)	40 (28.4)
History of stroke/TIA, abs. (%)	45 (31.9)
NIHSS upon admission, points	6 (3.5–8.5)
NIHSS at discharge, points	3 (0–6)
Rankin scale at discharge, points	2 (1–3)

Таблица 2

Характеристика пациентов с ESUS в зависимости от наличия возможных кардиальных или атеросклеротических источников эмболии

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Фракция выброса < 55% (Simpson)	19 (13,5)
LAEF < 51,8%	35 (24,8)
NT-proBNP > 316 пг/мл	10 (7,1)
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49%	45 (31,9)
Стеноз инсульт-неассоциированной артерии ≥ 50%	7 (5,0)

Примечание: LAEF — фракция опорожнения левого предсердия, NT-proBNP — про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа.

Table 2

Characteristics of patients with ESUS depending on the presence of possible cardiac or atherosclerotic sources of embolism

Indicator	Absolute number of patients (%)
Ejection fraction < 55% (Simpson)	19 (13.5)
LAEF < 51.8%	35 (24.8)
NT-proBNP > 316 pg/ml	10 (7.1)
Stroke-associated artery stenosis 30–49%	45 (31.9)
Stenosis of a non-stroke-associated artery ≥ 50%	7 (5.0)

Таблица 3

Фенотипическая характеристика пациентов с ESUS

Фенотип	Абс. (%)
Атеросклеротический (A+K-)	27 (19,1)
Стеноз инсульта-ассоциированной сонной артерии 30–49%	23 (16,3)
Стеноз инсульта-неассоциированной сонной артерии $\geq 50\%$	1 (0,7)
Двусторонние стенозы	3 (2,1)
Кардиальный (A-K+)	30 (21,3)
Фракция выброса < 55% (Simpson)	4 (2,8)
LAEF < 51,8%	15 (10,6)
NT-proBNP > 316 пг/мл	2 (1,4)
Фракция выброса < 55% (Simpson) + LAEF < 51,8%	7 (5,0)
Фракция выброса < 55% (Simpson) + NT-proBNP > 316 пг/мл	1 (0,7)
LAEF < 51,8% + NT-proBNP > 316 пг/мл	0 (0)
Фракция выброса < 55% (Simpson) + LAEF < 51,8% + NT-proBNP > 316 пг/мл	1 (0,7)
Смешанный (A+K+)	19 (13,5)
Отрицательный (A-K-)	65 (46,1)

Примечание: LAEF — фракция опорожнения левого предсердия, NT-proBNP — про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа.

Table 3

Phenotypic characteristics of patients with ESUS

Phenotype	Abs. (%)
Atherosclerotic (A+C-)	27 (19.1)
Stroke-associated artery stenosis 30–49%	23 (16.3)
Stenosis of a non-stroke-associated artery $\geq 50\%$	1 (0.7)
Bilateral stenoses	3 (2.1)
Cardiac (A-C+)	30 (21.3)
Ejection fraction < 55% (Simpson)	4 (2.8)
LAEF < 51.8%	15 (10.6)
NT-proBNP > 316 pg/ml	2 (1.4)
Ejection fraction < 55% (Simpson) + LAEF < 51.8%	7 (5.0)
Ejection fraction < 55% (Simpson) + NT-proBNP > 316 pg/ml	1 (0.7)
LAEF < 51.8% + NT-proBNP > 316 pg/ml	0 (0)
Ejection fraction < 55% (Simpson) + LAEF < 51.8% + NT-proBNP > 316 pg/ml	1 (0.7)
Mixed (A+C+)	19 (13.5)
Negative (A-C-)	65 (46.1)

Анализ показал, что почти у половины пациентов имел место отрицательный фенотип, у 21,3% больных — кардиальный фенотип, у 19,1% пациентов — атеросклеротический фенотип и у 13,5% обследованных — смешанный фенотип. Различия клинико-функционального статуса пациентов в зависимости от фенотипа представлены в табл. 4.

Пациенты с атеросклеротическим и смешанным фенотипами отличались от пациентов с отрицательным фенотипом более высокой частотой ишемической болезни сердца. Пациенты с кардиально-атеросклеротическим фенотипом отличались от пациентов с отрицательным фенотипом более высоким результатом по шкале Рэнкина при выписке из стационара.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что у пациентов с нетяжелым ESUS наиболее

частым потенциальными источниками эмболии явились нестенозирующие атеросклеротические бляшки на стороне инфаркта (треть пациентов) и предсердная кардиопатия со снижением LAEF < 51,8% (четверть пациентов).

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной ESUS может быть стеноз < 50% при наличии атеросклеротических бляшек высокого риска [3]. Так, в метаанализе J. Kamtchum-Tatuene и соавт. частота нестенотического атеросклероза с бляшками высокого риска составила 32,5% на ипсилатеральной по отношению к инсульту стороне и 4,6% — с противоположной стороны [11]. В исследовании INTERRSeCT у пациентов с ESUS нестенотические бляшки в сонной артерии также наблюдались достоверно чаще на ипсилатеральной стороне (29% против 18,7%) [12]. В нашем исследовании показана схожая частота встречаемости нестенозирующих атеросклеротических бляшек.

Концепция предсердной кардиопатии заключается в том, что под действием разных этиологических факторов происходит развитие кардиомиопатии предсердий, которая путем механической дисфункции и прокоагуляторных изменений приводит к возникновению инсульта, а посредством электрической дисфункции и фиброза — к прогрессированию фибрилляции предсердий, что также вносит вклад в патогенез ишемического инсульта [13, 14]. LAEF относится к структурным-функциональным маркерам ремоделирования левого предсердия [15]. Нормальные значения LAEF отражают функциональную состоятельность миокарда предсердий, при которой возможна адаптивная компенсация, и процессы ремоделирования, связанные с фибрилляцией предсердий, обратимы [16]. Значение LAFI служит независимым предиктором кардиоэмболического инсульта [17] и ассоциировано с повышением вероятности выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий при криптогенном инсульте [18].

Анализ фенотипов, основанный на оценке сочетания признаков потенциальных источников эмболии, показал, что почти у половины пациентов имел место отрицательный фенотип (не обнаружено ни кардиальных, ни атеросклеротических потенциальных источников эмболии), у 21,3% больных — кардиальный фенотип, у 19,1% пациентов — атеросклеротический фенотип и у 13,5% обследованных — смешанный фенотип. В субанализе исследования NAVIGATE ESUS продемонстрировано, что увеличение левого предсердия имеет место у 5,9% пациентов с ESUS, ипсилатеральные атеросклеротические бляшки наблюдаются у 23,6% обследованных, тогда как у 2,5% пациентов имелась комбинация данных маркеров; у 68,2% пациентов имелся отрицательный фенотип [19]. В отличие от данного исследования нами использован более чувствительный эхокардиографический маркер предсердной кардиопатии (LAEF), кроме того, фенотипирование проводилось на основании сочетания нескольких кардиальных маркеров — фракции

Сравнительная характеристика клинко-функционального статуса пациентов с различными фенотипами ESUS

Показатель	A+K-, n = 27	A-K+, n = 30	A+K+, n = 19	A-K-, n = 65	p-value
Возраст, годы	65 (56–71)	64 (58–72)	67 (56–73)	62 (52–69)	NS
Жен., абс. (%)	12 (44,4)	13 (43,3)	8 (42,1)	34 (52,3)	NS
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 (23–29,4)	28,7 (23,6–31,3)	26,9 (24,2–31,9)	26,8 (24–31)	NS
Артериальная гипертензия, абс. (%)	26 (96,3)	30 (100)	19 (100)	62 (95,4)	NS
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	6 (22,2)	8 (26,7)	7 (36,8)	6 (9,2)	A-K+/A-K- 0,026 A+K+/A-K- 0,003
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (18,5)	7 (23,3)	5 (26,3)	15 (23,1)	NS
Статус курения, абс. (%)	11 (40,7)	7 (23,3)	5 (26,3)	17 (26,1)	NS
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс. (%)	10 (37)	12 (40)	3 (15,8)	20 (30,8)	NS
NIHSS при поступлении, баллы	7 (5–9)	6 (4–7)	6 (4–9)	6 (2–8)	NS
NIHSS при выписке, баллы	4 (0–6)	3 (1–5)	5 (1,5–7,5)	1 (0–6)	NS
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–4)	2 (0–3)	A+K+/A-K- 0,012

Примечание: NIHSS — шкала инсульта национального института здоровья США.

Table 4

Comparative characteristics of the clinical and functional status of patients with different ESUS phenotypes

Indicator	A+C-, n = 27	A-C+, n = 30	A+C+, n = 19	A-C-, n = 65	p-value
Age, years	65 (56–71)	64 (58–72)	67 (56–73)	62 (52–69)	NS
Female, abs. (%)	12 (44,4)	13 (43,3)	8 (42,1)	34 (52,3)	NS
BMI, kg/m ²	26,2 (23–29,4)	28,7 (23,6–31,3)	26,9 (24,2–31,9)	26,8 (24–31)	NS
Arterial hypertension, abs. (%)	26 (96,3)	30 (100)	19 (100)	62 (95,4)	NS
Ischemic heart disease, abs. (%)	6 (22,2)	8 (26,7)	7 (36,8)	6 (9,2)	A-K+/A-K- 0,026 A+K+/A-K- 0,003
Diabetes melitus, abs. (%)	5 (18,5)	7 (23,3)	5 (26,3)	15 (23,1)	NS
Smoking, abs. (%)	11 (40,7)	7 (23,3)	5 (26,3)	17 (26,1)	NS
History of stroke/TIA, abs. (%)	10 (37)	12 (40)	3 (15,8)	20 (30,8)	NS
NIHSS upon admission, points	7 (5–9)	6 (4–7)	6 (4–9)	6 (2–8)	NS
NIHSS at discharge, points	4 (0–6)	3 (1–5)	5 (1,5–7,5)	1 (0–6)	NS
Rankin scale at discharge, points	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–4)	2 (0–3)	A+K+/A-K- 0,012

выброса левого желудочка, LAEF и NT-proBNP. Данные отличия позволяют объяснить более высокую частоту встречаемости кардиального и смешанного фенотипов.

Несмотря на схожие клинические характеристики и результаты NIHSS, пациенты с кардиально-атеросклеротическим фенотипом отличались от пациентов с отрицательным фенотипом более высоким уровнем инвалидности по шкале Рэнкина при выписке из стационара, что свидетельствует о низком реабилитационном потенциале, вероятно, обусловленном суммацией кардиоваскулярных механизмов повреждения головного мозга.

Заключение. Таким образом, основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с ESUS являются нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия со снижением LAEF. Кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов, смешанный фенотип — у каждого седьмого пациента, тогда как почти у половины пациентов возможных источников эмболии не обнаружено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с настоящим исследованием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333–340.
2. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Дробаха В.Е. [и др.]. Криптогенный инсульт: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020:128 с. [Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Drobakha V.E. [et al.]. Cryptogenic stroke: guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2020:128 p. (In Russ.). doi: 10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128.
3. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1. Аортоартериальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(4):78–87. [Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1. Aorto-arterial embolism. *Medical Council.* 2021;(4):78–87. (In Russ.).]
4. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–38.
5. Masina M., Cicognani A., Lofiego C., Malservisi S., Parlangeli R., Lombardi A. Embolic stroke of undetermined source: a retrospective analysis from an Italian stroke unit. *Italian J Med.* 2016;10:202–206.
6. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Manios E., Spengos K. et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke.* 2015;46(1):176–81.
7. Perera K.S., Vanassche T., Bosch J., Giruparajah M., Swaminathan B., Mattina K.R. et al. ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke.* 2016;11(5):526–33.

8. Ntaios G., Pearce L.A., Veltkamp R., Sharma M., Kasner S.E., Korompoki E. et al. NAVIGATE ESUS Investigators. 8. Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial. *Stroke*. 2020;51(6):1797–1804.
9. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33–41. [Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyanin K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):33–41. (In Russ.)].
10. Sargento L., Vicente Simões A., Longo S., Lousada N., Palma Dos Reis R. Left atrial function index predicts long-term survival in stable outpatients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):119–127.
11. Kamtchum-Tatuene J., Wilman A., Saqqur M., Shuaib A., Jickling G.C. Carotid Plaque with High-Risk Features in Embolic Stroke of Undetermined Source: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(1):311–314.
12. Ospel J.M., Singh N., Marko M., Almekhlafi M., Dowlatshahi D., Puig J. et al. Prevalence of Ipsilateral Nonstenotic Carotid Plaques on Computed Tomography Angiography in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2020;51(6):1743–1749.
13. Elkind M.S.V. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. Review. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):103.
14. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14–21. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. (In Russ.)].
15. Sajeev J.K., Kalman J.M., Dewey H., Cooke J.C., Teh A.W. The Atrium and Embolic Stroke: Myopathy Not Atrial Fibrillation as the Requisite Determinant? *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):251–261.
16. Chung-Chuan Chou, Hui-Ling Lee, Po-Cheng Chang, Hung-Ta Wo et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191196.
17. Ferkh A., Brown P., O’Keefe E., Zada M., Duggins A., Thiagalingam A. et al. Clinical and echocardiographic characteristics of cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*. 2019;26(10):1310–1317.
18. Biering-Sørensen T., Christensen L.M., Krieger D.W., Mogelvang R., Jensen J.S., Højberg S. et al. LA emptying fraction improves diagnosis of paroxysmal AF after cryptogenic ischemic stroke: results from the SURPRISE study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):962–3.
19. Kamel H., Pearce L.A., Ntaios G., Gladstone D.J., Perera K., Roine R.O. et al. Atrial Cardiopathy and Nonstenosing Large Artery Plaque in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2020;51(3):938–943.

Поступила 27.11.2021

Принята к печати 21.03.2022